

膵抽出物による糖尿病の治療 — 予備報告

Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus - Preliminary report

Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Can Med Assoc J 12:141-6,1922

1889年、von Mering と Minkowski [1] がイヌの膵を完全に摘出することで重篤な糖尿病を作り出して以来、多くの研究者が膵や膵抽出物臓の投与が糖尿病にもたらす効果を追及している。

Minkowski, Sandmeyer[2], Pfluger[3] らは、膵の経口投与は無効である、あるいはかえって有害であると結論している。最近では、Murlin [4], Kleiner [5]), Paulesco [6] らが、膵全摘動物に膵抽出物を経静脈性に投与し、血糖、尿糖排泄の一過性減少を見だしている。

1907年、Rennie, Fraser[7] は、膵酵素が内分泌に有害な影響を及ぼす可能性に着目し、膵島が膵の他の部分から独立している硬骨魚の膵島組織を糖尿病患者に経口投与したが、有益な結果は得られなかった。1912年、E. L. Scott [8] は、膵からアルコールで抽出すること蛋白分解酵素の影響の排除を試みた。しかし、このような抽出物は、酸性水で抽出した場合ほど顕著な尿糖の減少や G-N 比の低下を示さなかった。この問題は最近 Allen[9] が再びとり上げられたが、彼およびその他多くの研究者により膵抽出物に臨床的意義は無いとされている。過去10ヵ月、トロント大学生理学教室の我々2人 (F. G. B., C. H. B.) は、この問題にあらためて取り組んで来た。結果の一部は既に発表されており [10]、その他のについても現在印刷中であるが、これらの結果ついてここに簡単に記載する。

通常調製される膵抽出物には消化酵素が含まれており、活性成分が酵素により破壊されることから、炭水化物代謝に作用する内分泌の存在を十分に証明できないとされ、この酵素を除外する方法を試みた。最初の実験では、膵管を結紮すると7~10ヵ月後に消化酵素を分泌する腺房組織は変性するが、膵島組織は保たれるという事実を利用した。膵管結紮10週後の変性膵組織から、氷冷リンゲル液で抽出液を得た。この方法で得られた抽出物を糖尿病のイヌに静注あるいは皮下注すると、常に血糖値、尿中島排泄の著減が見られた。同様の方法で調製した肝、脾の抽出物では、このような効果は見られなかった。中性あるいは酸性溶液を煮沸、あるいは膵液とともに体温で2時間加温すると、変性膵組織抽出物の活性成分は破壊された。

その後の実験で、5ヵ月未満のウシ胎児の膵には蛋白分解酵素が含まれていないことがわかり、Ibrahim の報告が確認された [11]。このような胎児の膵組織を抽出することにより、非常に強力かつ容易に試料が得られ

るようになった。これにより大量の抽出物を実際的な方法で作成する手段が得られるとともに、活性成分をどの動物から調製しても本質的に同じであることが示された。最終的に、正常な成牛の膵から少なくとも1ヵ月間有効な抽出物を得る方法を確立した。ウシ胎児や成牛の膵から得た膵抽出物を毎日注射することにより、完全に糖尿病のイヌは70日間延命し、その後クロロホルムで安楽死させた。

Allen は、糖尿病のイヌは14日以上存命しないと述べている。抽出物投与前後の呼吸状態の変化から、抽出物は炭水化物の燃焼を賦活するものと考えられる。

絶食下あるいは赤身肉食下の糖尿病犬の呼吸商は、約0.7であった。炭水化物を摂取させても CO_2/O_2 比は上昇しなかったが、抽出物を事前に投与すると1.0近くまで上昇し、このことは炭水化物が燃焼したことを示している。これに加えて、抽出物の投与によって、膵全摘後に特徴的とされるさまざまな症状が非常に速やかに著しく改善することも特記される。

Banting と Best の研究結果から、ヒト糖尿病に有効な抽出物が得られることが期待され、我々のひとり (J.B.C.) は、腺組織から活性成分の分離を試みた。この結果、膵の全組織からヒトに静注あるいは皮下注できる無菌のかつきわめて強力な抽出物が得られた。これが得られたことから直ちに、糖尿病患者における効果を研究できる状況になった。以下はその予備報告である。活性成分をふくむ抽出物は、さらに生成、濃縮された。抽出、生成、濃縮方法の詳細についてはまもなく発表予定である。

糖尿病患者の治療におけるこの抽出物の臨床応用の研究については、Graham教授により、我々の2名 (W. R. C., A. A. F.) がその任にあてられ、トロント総合病院内科病棟の糖尿病症例が提供された。

患者はその重症度に応じた一定の食餌とし、1週間にわたってその状態を検討した後、様々な抽出物を投与してその効果を観察した。一般的なルチン検査を行なった。血糖は改良 Folin-Wu 法により、尿糖は Benedict 法、アセトン体は Van Slyke 法、呼吸商は Tissot-Haldane 法および Douglas-Haldane 法で測定した。

現時点 1922年2月22日までに、この試薬の効果は糖尿病患者7例で確認されており、その投与後に一定の明確な効果が見られることが明らかである。膵全摘動物で観察された効果は、ヒトでも同様に観察される。

血糖値が低下し、検査を繰り返した2例では、炭水化物の利用を示す呼吸商の上昇が、正常血糖値回復とほぼ同時に見られる。患者は、自覚症状が完全に寛解したという。糖の排泄は著しく減少し、投与量が適切であれば消失する。ケトン尿は消失し、Collipによる糖尿病動物での類似の観察結果(未発表)が確認された。

以上の結果から、この抽出物は、ヒト糖尿病の一定の段階において有用な治療法となることには疑問の余地がない。他の研究者による動物実験の結果と同様、慎重にコントロールしなければ重篤な副作用が起こる可能性があり、最終的な臨床応用の評価にあたってはこれが重要な要因となるであろう。

次の症例はこれらのことを良く示している。

氏名 L. T. 14 歳男児。

1921年12月2日、トロント総合病院内科病棟に入院

経過：1919年12月、夜尿、ならびにときどき足関節が腫脹するとしてかかりつけ医を受診。1ヵ月後、尿糖陽性。自覚的に健康状態は良好で、食欲がやや亢進しているが、口渇はなかった。慎重な食餌制限を行ない、本人によると比較的よく守っていたというが、かかりつけ医は確認していない。絶食を試みたが、失敗に終わった。尿糖は持続し、体重減少が始まり、昼夜ともに排尿頻回となり、入院を薦められた。

既往歴：10歳のとき水痘に罹患、乳児期に2年間の耳漏。それ以外は、2年半前まで健常。

生活歴：カナダ生れ。定期的に通学し、現症発症までは学業良好であった。甘いものが好きで、発症前はキャンデーを良く食べていた。

家族歴：両親、兄弟1人、姉妹2人、いずれも健常。糖尿病その他の家族歴なし。

臨床所見：入院時、栄養不良、蒼白、体重65ポンド(29kg)、毛髪は抜け落ち、呼気にアセトン臭、扁桃、歯牙は良好。腹部膨満、鼓音。血圧100/70。倦怠感があり、会話は緩徐、1日中横臥したくなる。手の黄色調顕著。心血管系、呼吸器、腹部、血液に特記すべき所見なし。入院時の尿所見は、高度酸性、比重1030-1040、尿糖強陽性。ケトンのRothera試験、塩化鉄試験強陽性。24時間尿量3-5L。血糖5.8mg/mL。

治療：床上臥床とし、ほとんどの時間を好んでこの状態で過ごした。所望により起臥して病棟周辺を歩くことはできたが、最初の1ヵ月はほとんどそのようなことはなかった。食餌療法は以下の通り。

12月2日。5, 10, 15%の野菜、所望するだけ

12月11日。赤身肉60g/日を追加

12月15日。ふすまケーキ4個を追加

1月4日。1日量 赤身肉50g、野菜5, 10%, 果物、ふすまケーキを含め炭水化物100g/日。透明粥、ココア、紅茶、コーヒー適宜。総熱量約450Cal。以後食餌に変更なし。

ケトーシスを伴う重症若年性糖尿病の症例。入院前の絶食療法は無効であった。入院1ヵ月間で、慎重な食餌制限を行なったが病勢に改善なく、1月11日に明らかに状態が悪化した。

1月11日に投与した抽出物は、その後使用したもののほど濃縮されておらず、尿糖排泄の軽度減少、血糖値の25%低下を見るのみで、臨床的改善はなかった。

1月23日から2月4日まで(1月25日、26日を除き)、抽出物を毎日投与した。これにより直ちに改善が得られた。尿糖排泄は図1に示すように著減した。治療時の尿糖は7.5-45.1g/日で、治療前は100g/日以上であった。尿中アセトン体は消失した。患児は明るくなり、見かけも良くなり、で体力がついたと感じた。

2月5日から2月15日まで、抽出物を投与しなかった。この期間中、再び大量の尿糖と微量のアセトンが出現した。2月16日以降、少量の抽出物を投与したところ、尿糖排泄が減少し、アセトンは消失した。図2には、1月23日以降の尿中アセトン体の量を示す。図3は、2月17日に抽出物を1回投与した後、4時間の血糖値の変動を示す。図4は、毎日抽出物を投与後2時間の尿糖排泄の変化を示す。表1は、毎日の尿量、尿糖、血糖の変化を示す。尿中のアセトン定性試験、抽出物の投与量を合わせて示す。

この抽出物で治療した他の6名では、いずれも良好な効果が得られたが、炭水化物10g、熱量2400Calの食餌で20gの尿糖を排泄していた重症の1例は特記に値する。抽出物の注射後、尿糖は消失し、重症のうつ症状と高度の倦怠感が完全に消退した。呼吸商は明らかに上昇し、炭水化物の利用増加が確認された。

全ての患者で、臨床的な改善が得られた。臨床的改善の定義は難しいが、糖尿病の治療にあたった者であれば、初期の改善徴候として皮膚の状態、目の外観、患者の講堂、精神状態のほか、活力の増進、運動欲のような身体的な徴候を認識しているであろう。

現行の治療法では、このような改善はアセトン陰性の糖尿病患者で見られるが、ケトーシスからの回復患者ではより一層顕著であることは疑問の余地がない。この抽出物の投与の結果として得られるこのような臨床的改善は、一時的なものではあるが、今後より適切かつ正確な投与量の調節により、永続的な結果を期待することは妥当であると考えられる。

【要約】

膵の濃縮内分泌物の生成，その動物における生理学的活性，慎重な低毒性の確認に続いて，この抽出物のヒト糖尿病における薬理学的活性について予備報告を行なった。現時点における臨床的観察の結果，以下の結論は妥当と考えられる。

- (1) 血糖値は著しく低下し，正常化することもある
- (2) 尿糖は消失する

(3) アセトン体は尿から消失する

(4) 呼吸器からは，炭水化物利用の増加が示唆される

(5) この試薬の投与後一定の期間，患者の全身状態の明らかな改善に加え，自覚的な健康感，活力増強が得られる。

生理学教室 J. J. R. Macleod 教授，薬理学教室 V. E. Henderson 教授，衛生学教室 J. G. Fitzgerald 教授，内科学教室 Duncan Graham 教授の協力，支援，助言に深甚の謝意を表す。

表 1. 本文中記載症例の血液，尿検査値の経時的变化

日付	24 時間	24 時間	血糖	Rothera 試験	総アセトン体	膵抽出物皮下注 (cc)		
	尿量 (cc)	尿糖 (g)				(mg/cc)	(mg/L)	午前
Date	24 hr. amount of urine in c.c.	24 hr. excretion of glucose in gms.	Blood Sugar in mg. per c.c.	Rothera Test	Total acetone bodies in mgs. per litre	Subcutaneous injection of pancreatic extract in c.c.	A.M.	P.M.
Dec. 12th	5.8	plus	plus
20th	4.5	plus	plus
29th	5.2	plus	plus
Jan. 3rd	5.2	plus	plus
6th	4500	187.8	plus	plus
7th	4020	126.2	plus	plus
8th	3650	137.2	plus	plus	72
9th	3690	126.7	6.2	plus	plus	540
10th	6870	114.0	plus	plus
11th	3625	91.5	3.2-4.4	plus	plus	188	15 c.c.
12th	4060	84	4.9	plus	plus	69
13th	3950	125.5	plus
14th	3780	123.5	plus	plus
15th	3900	114.7	plus	plus
16th	3910	148.0	plus	plus
17th	3960	197.3	6.7	plus	plus
18th	4300	144.6	plus	plus
19th	3770	120.6	plus	plus
20th	3840	121.9	plus	plus
21st	4580	107.3	plus	plus	137
22nd	4540	148.5	plus	plus	167
23rd	4210	71.1	5.2	plus	plus	282	5 c.c.	20 c.c.
24th	4120	8.7	1.2-3.0	plus	30	10 c.c.	10 c.c.
25th	3880	80.5	0	0	0
26th	5070	130.3	0	0	0
27th	3040	42.2	plus	4	4	4 c.c.	4 c.c.
28th	5125	16.7	trace	0	0	2 c.c.	4 c.c.
29th	3275	42.5	0	0	0	4 c.c.
30th	2715	11.5	trace	0	0	4 c.c.	4 c.c.
31st	4415	7.5	0	0	0	4 c.c.	4 c.c.
Feb. 1st	3145	21.8	0	0	0	4½ c.c.	4 c.c.
2nd	2700	9.1	0	0	0	5 c.c.	4 c.c.
3rd	4150	18.2	0	0	0	5 c.c.	4 c.c.
4th	3740	45.1	0	0	0	5 c.c.	4 c.c.
5th	3475	53.3	0	0	0
6th	3900	101.5	0	0	0
7th	3700	110.1	0	0	0
8th	4910	167.1	trace	0	0
9th	4940	101.7	0	0	0
10th	4710	86.9	trace	0	0
11th	4510	129.9	trace	0	0
12th	3170	117.7	4.87	trace	0	0
13th	2595	106.7	4.9	trace	0	0
14th	4670	158.5	trace	0	0
15th	3275	151.4	trace	0	0
16th	4611	185.0	4.73	0	0	5 c.c.
17th	3930	60.4	0.85-5.2	neg.	0	0	6 c.c.
18th	4790	132.3	2.0-4.5	neg.	0	0
19th	3105	39.6	neg.	0	0	4 c.c.
20th	3985	92.0	neg.	0	0

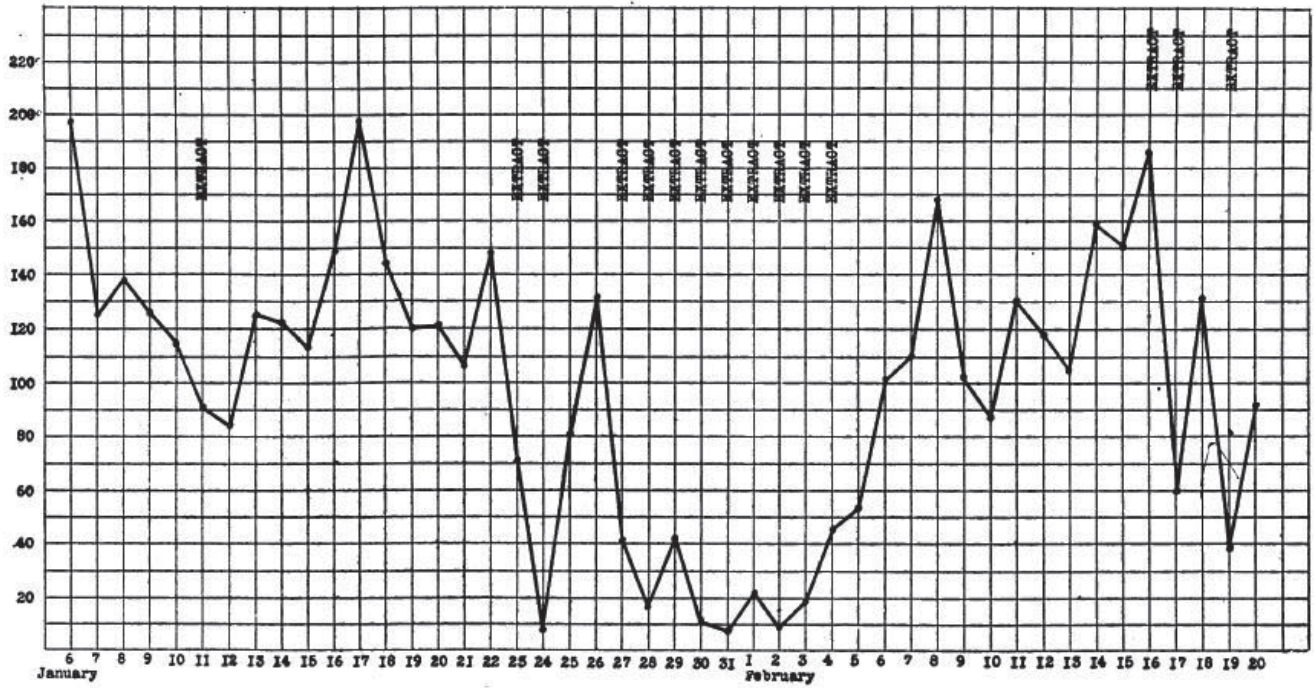


図1. 尿糖排泄量の変化 (訳注「EXTRACT」の記載がある日に豚抽出物を投与. 1月6日~2月20日)

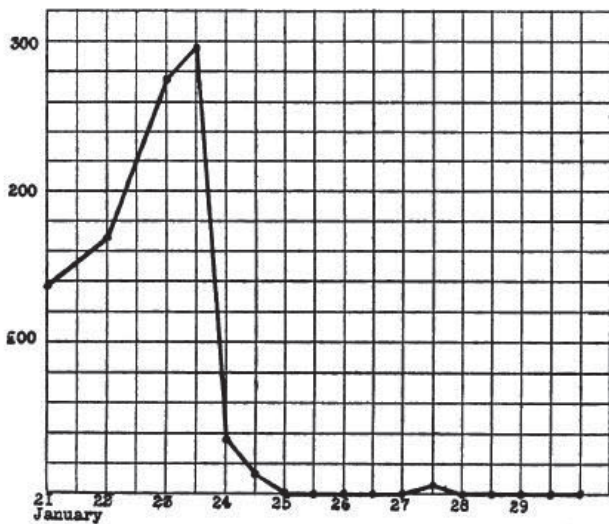


図2. 抽出物投与後のケトン尿症の消失 (1月21日~)

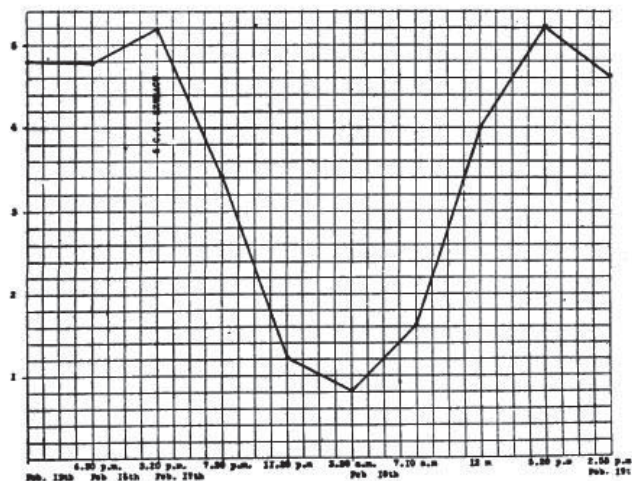


図3. 血糖の変化 (訳注「EXTRACT」の時点で投与, 以後4時間毎の記録. 縦軸の単位: mg/mL)

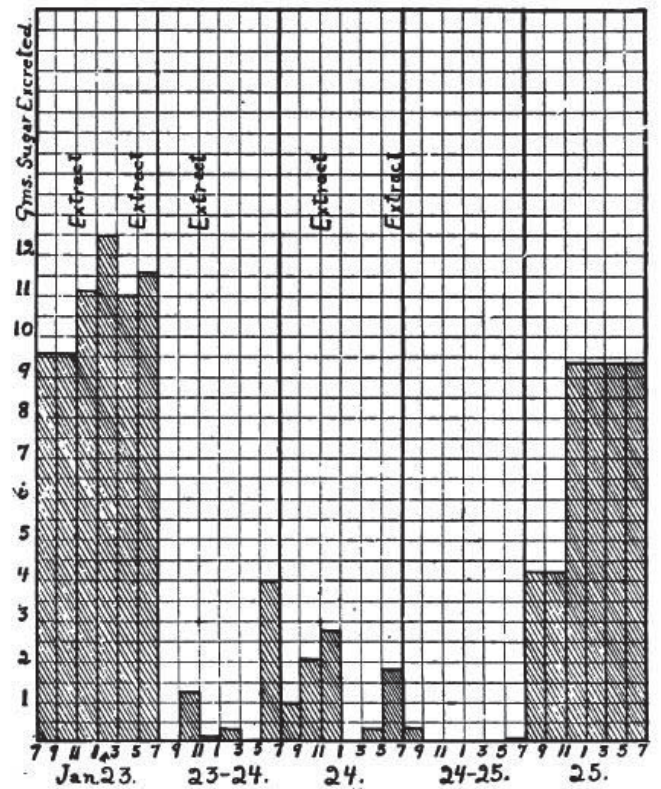


図4. 尿糖排泄量 (訳注「Extract」の記載の時点で投与. 1月23日~25日, 2時間毎の記録. 縦軸の単位: g)

【参考文献】

- (1) VON MERING AND MINKOWSKI—*Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, 1889, XXVI, 371.
- (2) SANDMEYER, W.—*Ztschr. f. Biol.*, 31, 1895, 12-85.
- (3) PFLUGER—*Pflugers Arch.*, 118, 1907, 265-321.
- (4) MURLIN—*Jour. Biol. Chem.*, 1913, XV, 365.
- (5) KLEINER—*Jour. Biol. Chem.*, 1919, XL, 153.
- (6) PAULESCO—*Comp. rend. de Soc. de biol.*, July 1921
- (7) RENNIE AND FRASER—*Biochem. Jour.*, Vol. I, 1907, 7.
- (8) SCOTT, E. L.—*Am. Jour. Phy.*, Vol. XXIX, Jan. 1912, 3.
- (9) ALLEN, F. M.—*Glycosuria and Diabetes*, Cambridge, 1913.
- (9) ALLEN, F. M.—*Glycosuria and Diabetes*, Cambridge, 1913. ALLEN, F. M., STILLMAN, E., AND FITZ, R.—*Monograph No. II*, Rockefeller Institute for Medical Research, New York, 1919.
- (10) BANTING AND BEST—*Jour. Lab. and Clin. Med.*, February 1922.
- (11) IBRAHIM—*Biochem Zeitsch*, 1909, XXII, pp. 24-35